

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-021652

(43)Date of publication of application : 24.01.1992

(51)Int.Cl.

C07C 53/21
 A61K 31/19
 A61K 31/275
 C07C 19/08
 C07C 51/09
 C07C253/30
 C07C255/19

(21)Application number : 02-122641

(71)Applicant : KUREHA CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 11.05.1990

(72)Inventor : YAMAGUCHI KOUJI
 YANAKA MIKIRO

(54) NOVEL FLUORINE-CONTAINING COMPOUND, ITS PREPARATION AND ANTIEPILEPTIC AGENT

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: 5,5,5-Trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-valeric acid of formula I or a medically acceptable salt thereof.

USE: An antiepileptic agent.

PREPARATION: A trifluoropropyl halide of formula II is made to react with a cyanoacetic acid ester of formula III (R is alkyl) to prepare a new dialkylcyanoacetic acid ester of formula IV. The new intermediate is subjected to a carbonic acid-removing reaction and a hydrolysis reaction and, if necessary, further converted to the free acid or any other salt to provide the fluorine-containing compound of formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of

rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

English translation of claims

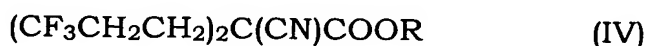
- (1) 5,5,5-Trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-valeric acid represented by the formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- (2) Sodium 5,5,5-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-valerate according to claim 1.

- (3) A dialkylcyanoacetate represented by the formula (IV):



wherein R is an alkyl group.

- (4) The ester according to claim 3, wherein R is an ethyl group.

- (5) A process for producing 5,5,5-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-valeric acid represented by the formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which comprises reacting a trifluoropropyl halide represented by the general formula (II):



wherein X is a halogen atom, with a cyanoacetate represented by the general formula (III):



wherein R is an alkyl group, to form a dialkylcyanoacetate represented by the general formula (IV):



wherein R is as defined above, and then subjecting the thus-obtained dialkylcyanoacetate represented by the general formula (IV) to decarboxylation and hydrolysis, and, if necessary, converting the free acid into a salt thereof, or converting a salt thereof into the free acid or a different salt.

- (6) The process according to claim 5, wherein R is an ethyl group.

- (7) The process according to claim 5, wherein the decarboxylation or

hydrolysis of the dialkylcyanoacetate represented by the general formula (IV) is carried out in the presence of potassium hydroxide.

(8) An antiepileptic agent which comprises 5,5,5-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-valeric acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(9) The antiepileptic agent according to claim 8 which comprises sodium 5,5,5-trifluoro-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-valerate.

English translation of page3, left column, line 4 to right column, line 8

The fluorinated valproic acid represented by the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof of the present invention can be prepared, for example, by the following process.

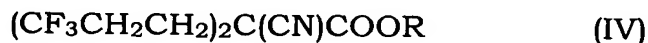
That is, to start with, a trifluoropropyl halide represented by the general formula (II):



wherein X is a halogen atom, for example, a chlorine atom, a bromine atom or an iodine atom, is reacted with a cyanoacetate represented by the general formula (III):



wherein R is an alkyl group, in particular, a lower alkyl group having 1 to 4 carbon atoms, for example, a methyl group, an ethyl group or an n-propyl group; or an arylalkyl group, for example, a benzyl group, to form a dialkylcyanoacetate represented by the general formula (IV):



wherein R is as defined above.

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

平4-21652

⑬ Int. Cl. ³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成4年(1992)1月24日

C 07 C 53/21
A 61 K 31/19
31/275
C 07 C 19/08
51/09
253/30
255/19

AA F

6742-4H
8413-4C
8413-4C
7731-4H
6742-4H
6516-4H

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全8頁)

⑮ 発明の名称 新規な含フッ素化合物、その製造方法および抗てんかん剤

⑯ 特 願 平2-122641

⑰ 出 願 平2(1990)5月11日

⑱ 発 明 者 山 口 行 治 東京都渋谷区広尾1丁目1-22-601

⑲ 発 明 者 谷 中 幹 郎 千葉県松戸市松戸1125

⑳ 出 願 人 呉羽化学工業株式会社 東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号

㉑ 代 理 人 弁理士 森田 憲一

明 細 書

1. 発明の名称

新規な含フッ素化合物、その製造方法および抗てんかん剤

2. 特許請求の範囲

(1) 式 (I)

$(CF_3CH_2CH_2)_2CHCOOH$ (I)

で表される5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸または医薬上許容されるその塩。

(2) 請求項1記載の5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウム。

(3) 一般式 (IV)

$(CF_3CH_2CH_2)_2C(CN)COOR$ (IV)

(式中、Rはアルキル基である)

で表されるジアルキルシアノ酢酸エステル。

(4) Rがエチル基である請求項3記載のエステル。

(5) 一般式 (II)

$CF_3CH_2CH_2X$ (II)

(式中、Xはハロゲン原子である)

で表されるトリフルオロプロピルハライドと一般式 (III)

$CH_2(CN)COOR$ (III)

(式中、Rはアルキル基である)

で表されるシアノ酢酸エステルとを反応させ、一般式 (IV)

$(CF_3CH_2CH_2)_2C(CN)COOR$ (IV)

(式中、Rは前記と同じ意味である)

で表されるジアルキルシアノ酢酸エステルを生成し、続いて、一般式 (IV) で表される得られたジアルキルシアノ酢酸エステルを脱炭酸および加水分解し、そして場合により、遊離酸をその塩に、または塩を遊離酸もしくは別の塩に変えることを特徴とする、式 (I)



で表される 5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸または医薬上許容されるその塩の製造方法。

(6) R がエチル基である、請求項 5 記載の方法。

(7) 一般式 (IV) で表されるジアルキルシアノ酢酸エステルの脱炭酸または加水分解を、水酸化カリウムの存在下で行なう、請求項 5 記載の方法。

(8) 5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸または医薬上許容されるその塩を含有することを特徴とする、抗てんかん剤。

しかしながら、バルプロ酸ナトリウムを長期間連用すると、血中のアンモニア、GOT (グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)、または乳酸などの濃度が上昇し、肝毒性を示す。また、後記実施例で具体的に示すように、運動失調をもたらす。この作用と関連して臨床的には、傾眠、めまい、またはふらつき等の副作用があることが報告されている(「最近の新薬」, 27 集, 173 頁, 1976 年)。

[発明が解決しようとする課題]

本発明者は、従来公知のバルプロ酸ナトリウムが有する前記の副作用を解消ないし軽減するべく鋭意研究を重ねた結果、バルプロ酸の両アルキル部分の末端をフッ素原子で置換した形にすると、バルプロ酸ナトリウムの薬効を維持しながら、しかも副作用を低くすることができることを見いだした。本発明は、かかる知見に基づくものである。[課題を解決するための手段]

従って、本発明は、式 (I)

(9) 5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウムを含有する、請求項 8 記載の抗てんかん剤。

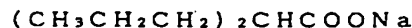
3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

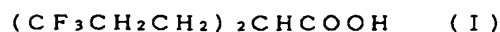
本発明は、新規なフッ素化バルプロ酸誘導体、その製造方法、およびそれを含有する抗てんかん剤に関する。

[従来の技術]

バルプロ酸ナトリウムは、構造式



を有する化合物であり、1963 年に Meunier らによって抗てんかん作用を有することが発見された [Meunier, H. ら, (1963) Therapie, 18:435-438]。その後、1967 年にフランスで一般的使用が許可されて以来、世界中で用いられている。



で表される 5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸(以下、フッ素化バルプロ酸または本発明化合物と称することがある)または医薬上許容されるその塩、その製造方法、およびそれを含有する抗てんかん剤に関する。

本発明のフッ素化バルプロ酸は、式 (I) で表される遊離カルボン酸の形、または医薬上許容されるその塩の形であることができる。医薬上許容される塩としては、無機塩基との無毒性の塩、例えば、アルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、ルビジウムまたはセシウム)の塩、アルカリ土類金属(例えば、カルシウムまたはマグネシウム)の塩、周期表第 IIIA 族の軽金属(例えば、アルミニウム)の塩、または、アンモニウム塩;あるいは、有機塩基との無毒性の塩、例えば、有機アミン、例えば第 1 級、第 2 級または第 3 級アミン(例えば、シクロヘキシルアミン、

エチルアミン、メチルアミノエタノール、エタノールアミン、ピペリジン)との塩を挙げることができる。ナトリウム塩は、1/2ナトリウム塩であることができる。

式(I)で表される本発明のフッ素化バルプロ酸または医薬上許容されるその塩は、例えば、以下の方法で調製することができる。

即ち、始めに、一般式(II)



(式中、Xはハロゲン原子、例えば、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である)

で表されるトリフルオロプロピルハライドと一般式(III)



(式中、Rはアルキル基、特に炭素数1~4個の低級アルキル基、例えば、メチル基、エチル基

もしくはn-プロピル基、またはアリールアルキル基、例えばベンジル基である)

で表されるシアノ酢酸エステルとを反応させ、一般式(IV)



(式中、Rは前記と同じ意味である)

で表されるジアルキルシアノ酢酸エステルを生成する。

この反応は、有機溶媒、特に、極性溶媒、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトンまたはアルコール中で、好ましくは無水条件下で、常温下、冷却下または加熱下(例えば、0℃~150℃、好ましくは50℃~100℃)で、一般的には2時間~70時間実施する。

前記の反応は、塩基の存在下で行なうことが好ましい。塩基としては、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例えば、炭酸カリウム、

炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、または炭酸カルシウム)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化マグネシウム、または水素化カルシウム)、あるいはアルカリ金属またはアルカリ土類金属のアルコール、特に炭素数1~4個の低級アルコール(例えば、ナトリウムメチレートもしくはエチレート、カリウムメチレートもしくはエチレート、マグネシウムメチレートもしくはエチレート、またはカルシウムメチレートもしくはエチレート)を挙げることができる。また、層間移動触媒(例えば、テトラブチルアンモニウムブロマイド-水酸化ナトリウム水溶液)を用いることもできる。

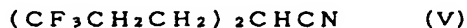
続いて、前記式(IV)で表されるジアルキルシアノ酢酸エステルを、それ自体公知の方法[例えば、JACS, 74, 5915(1952)参照]により、脱炭酸および加水分解して、所望の式(I)で表されるフッ素化バルプロ酸または医薬上許容されるその塩を調製することができる。こ

の脱炭酸および加水分解は、前記式(IV)で表されるジアルキルシアノ酢酸エステルを有機溶媒、特に親水性溶媒(例えば、グリコール類、例えば、エチレングリコールまたはプロピレングリコール;アルコール類、例えば、メチルアルコールまたはエチルアルコール)、または芳香族炭化水素溶媒(例えば、トルエンまたはキシレン)中に溶解し、アルカリ性条件下(例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを添加して、pH13~14にする)、または酸性条件下(例えば、無機酸、例えば、塩酸または臭化水素酸を添加して、pH1~2にする)にて、加熱下(例えば、120℃~250℃、好ましくは160℃~230℃)で、一般的には2時間~70時間反応させて、1段階法で実施することができる。

また、前記の脱炭酸および加水分解を2段階法で行なうこともできる。この2段階法は、第1工程(脱炭酸)を160℃~199℃で行ない、続いて第2工程(加水分解)を200℃~230℃

で行なうことを除いて、前記の 1 段階法と同じ条件下で実施することができる。

更に、この 2 段階法においては、場合により、第 1 工程（脱炭酸）の生成物、即ち、式（V）



で表されるニトリル誘導体を分離し、そして場合により精製した後、続いて加水分解を行なうこともできる。

こうして、式（I）で表されるフッ素化バルプロ酸（即ち、遊離カルボン酸）が得られた場合には、これをそれ自体公知の方法により、医薬上許容される塩に変えることができる。また、塩を遊離カルボン酸または別の医薬上許容される塩に変えることもできる。

前記式（I）で表される本発明のフッ素化バルプロ酸または医薬上許容されるその塩、または前記の各工程の途中で得られる中間生成物は、それ自体公知の方法（例えば、蒸留、抽出、沈殿、カ

ラム分離、濃縮、冷凍乾燥）により、単離し、そして精製することができる。

式（I）で表される本発明のフッ素化バルプロ酸または医薬上許容されるその塩の製造方法としては、活性メチレン化合物として前記式（III）で表されるシアノ酢酸エステルを用いる方法以外に、マロン酸エステル法〔例えば、J.

Pharmaceutical Sciences, 73 (4) 489, 1984 参照〕、またはアセト酢酸エステル法〔例えば、特開昭 63-122646 号公報参照〕を利用してもよい。

しかし、活性メチレン化合物と反応させる一般式（II）で表されるトリフルオロプロピルハライドは、その末端にトリフルオロメチル部分を担持しているので、強い電子吸引力を有する。本発明者等が見いだしたところによれば、このような強い電子吸引力を有する化合物は、マロン酸エステルやアセト酢酸エステルとの反応性が低いので、目的化合物を生成することができないのに対し、前記式（III）で表されるシアノ酢酸エステルとは

良好に反応し、目的化合物を生成することが可能である。

式（I）で表される本発明のフッ素化バルプロ酸または医薬上許容されるその塩は、公知のバルプロ酸またはそのナトリウム塩と同様に、抗てんかん剤の有効成分として用いることができる。本発明による抗てんかん剤は、各種のてんかん症、てんかんに伴う性格行動障害、または各種のけいれんの治療または予防に対して有効である。

本発明の抗てんかん剤においては、有効成分である前記式（I）で表される本発明のフッ素化バルプロ酸または医薬上許容されるその塩のほかに、一般的な担体を含有することができる。

本発明による抗てんかん剤は、経口または非経口的に投与させることができる。経口投与では、例えば水溶液の形で用いることができる。非経口投与では、例えば注射剤の形で用いることができる。本発明の抗てんかん剤の投与量は、患者、治療すべき症状および／または投与方法によって変化するが、一般的には、前記式（I）で表される

フッ素化バルプロ酸量として、1 日当たり、1～100 mg/kg、好ましくは 5～20 mg/kg である。この投与量を、1 日に 1 回～数回に分けて投与することができる。

本発明の抗てんかん剤は、有効成分である前記式（I）で表されるフッ素化バルプロ酸または医薬上許容されるその塩を、0.01～99 重量%、好ましくは 0.1～80 重量%の量で含有する。

本発明の前記式（I）で表されるフッ素化バルプロ酸のナトリウム塩の急性毒性を調べるため、ICR-Jc1 系マウス（6 週令）8 匹を、透明なプラスチック製容器に入れ、前記フッ素化バルプロ酸ナトリウム（5% 生理食塩水溶液の形）500 mg/kg を経口投与した。投与後 1 週間以内にわたって観察したが、死亡例は認められなかった。

〔実施例〕

以下、実施例によって本発明を更に具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

例 1: 5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸の調製

(1) ドライアイス/n-ヘキサンで-70℃に冷却しながら、300mlのガラス製耐圧管に3, 3, 3-トリフルオロ-1-プロペン100gを捕集した。次に、その耐圧管に無水塩化アルミニウム500mgとベンゾイルパーオキサイド500mgとを加えた。更に、テトラリン400mlと臭素50mlとから発生させた乾燥臭化水素ガスを、攪拌下に導入した。約50gの重量増加が認められてから、耐圧管を密封し、室温で12時間攪拌した。次に-40℃に冷却し、耐圧管を開封した。温度を徐々に室温まで戻しながら更に12時間攪拌した後、常圧下で蒸留して、3, 3, 3-トリフルオロプロピルブロマイド40.7gを無色の液体として得た。沸点は60~65℃/760mmHgであった。

(2) 200mlのフラスコに、無水炭酸カリウム11.58g(0.084モル)、乾燥ジメチルホルムアミド100ml、シアノ酢酸エチル

CH₂-(C)], 2.23ppm [m, 2H, CH₂-(CF₃)], 2.38ppm [m, 2H, CH₂-(C)], 4.34ppm [q, J=7.1Hz, 2H, CH₂-(CH₃)]

(3) 50mlのフラスコに、水酸化カリウム2.18g(0.033モル)およびエチレングリコール12mlを加え、60℃に加温して完全に溶解させた後、前項(2)で得られた5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-2-シアノ-吉草酸エチルエステル6.00g(0.020モル)を加え、浴温190~199℃で加熱還流下で3時間攪拌した。放冷後、水酸化カリウム3.93g(0.060モル)のエチレングリコール21ml溶液を加え、浴温200~210℃で加熱還流下で18時間攪拌した。放冷後に、水100mlを加え、不溶物をセライト濾過して除去し、濾液をエーテル100mlで3回洗浄した。得られた水層に濃塩酸10mlを加えてpH1とし、クロロホルム

4.74g(0.042モル)および前項(1)で得られた3, 3, 3-トリフルオロプロピルブロマイド14.88g(0.084モル)を加えて懸濁させ、浴温60~70℃の還流下で、63時間攪拌した。室温まで放冷した後、不溶物を濾別し、濾液をアセトンで十分に洗浄した。溶媒を減圧下で留去し、残留物に水150mlを加えた。酢酸エチル100mlで4回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下で留去して、黒褐色油状物質9.25gを得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル120g; 溶離剤としてベンゼン使用)で処理して精製し、5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-2-シアノ-吉草酸エチルエステル6.05gを無色の油状物質として得た。理化学的データは以下のとおりである。

¹H-NMR (GS×500-CDC1₃):

1.36ppm [t, J=7.1Hz, 3H, CH₃], 2.07ppm [m, 2H, CH₂-(CF₃)], 2.18ppm [m, 2H,

100mlで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を80℃以下で常圧留去し、淡橙色油状物質4.08gを得た。この生成物を減圧下で蒸留して精製し、5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸1.36gを無色の液体として得た。理化学的データは以下のとおりである。

沸点: 155~160℃/55mmHg

融点: 25.3~27.3℃

¹H-NMR (GS×500-CDC1₃):

1.82ppm [m, 2H, -CH₂-(CH)], 1.95ppm [m, 2H, -CH₂-(CH)], 2.20ppm [m, 4H, -CH₂-CF₃], 2.54ppm [m, -CH-], 8.5ppm [1H, -COOH]

¹³C-NMR (GS×500-CDC1₃):

24.07ppm [-CH₂-(CH)], 31.38ppm [-CH₂-CF₃], 42.82ppm [-CH-],

126.63ppm [q, J=276.6 Hz, CF₃], 180ppm [-COOH]
赤外吸収スペクトル (Shimadzu FTIR-4200): 第1図

例2: 5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウムの調製

水3.6ml中に水酸化ナトリウム0.14gを溶解した水溶液に、前記例1で得られた5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸0.91gを加えて溶解させ、この溶液を凍結乾燥して得た無色固体にアセトニトリル50mlを加えた。微量の不溶物を活性炭によって除き、セライト[®]過し、溶媒を減圧下で留去して、アメ状物質1.0gを得た。この生成物に少量のメチルアルコールを加えて減圧下で溶媒を留去する操作を5回繰り返して水を共沸除去した後、ジエチルエーテル(20ml)およびn-ヘキサン(30ml)から白色析出物を生成して[®]過することにより5, 5, 5-トリフ

ルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウム0.7gを得た。

融点: 257~263℃

赤外吸収スペクトル (Shimadzu FTIR-4200): 第2図

例3: 抗けいれん作用

本発明による5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウム(以下、本発明化合物)と、公知のバルプロ酸ナトリウム(以下、公知化合物)との抗けいれん作用を、ベンチレンテトラゾール誘発けいれんに関して、CDF₁系マウス(オス; 6週令; 平均体重25g)を用いて比較した。

本発明化合物および公知化合物をそれぞれ蒸留水に溶解した後、4時間絶食したマウスに経口投与した。投与量は、本発明化合物330mg/kgおよび660mg/kg、そして公知化合物200mg/kgおよび400mg/kgとなるようにした。これは、ナトリウム塩としてのモル換算で、それぞれ1.2m-moles/kgお

よび2.4m-moles/kgに相当する。コントロールとして、蒸留水だけを経口投与した。各群でマウス20匹を用いた。

前記の各化合物を投与してから1時間経過後に、ベンチレンテトラゾールの0.7%生理食塩水溶液を70mg/kg用量となるように腹腔内に投与した。ベンチレンテトラゾールの投与後にマウスを個別にケージに入れ、以下の4項目の行動指標の発現を45分間にわたって観察した。以下の行動指標は、点数の低い指標から高い指標の順に、ベンチレンテトラゾールで誘発されるけいれん発作の強度に対応している。そこで、45分間の観察期間内に発現された最強のけいれん発作の行動指標をそのマウスのけいれん発作の点数(けいれん発作インデックス)として数値化した。

点数1: 間代性筋攣縮

(myoclonic-jerks)

点数2: 四肢の強直性けいれん

(tonic convulsion)

点数3: 発声ジャンプなどを伴う強直性-間代

性けいれん

(tonic-clonic convulsion)

点数4: 四肢を後方に強直し、呼吸困難に陥り、

通常は死亡する極度の強直性けいれん

(violent-tonic convulsion)

抗けいれん作用の実験結果を第1表に示す。

第1表

供試化合物	投与量(経口)		けいれん発作 インデックス ⁽¹⁾ 平均値±標準偏差
	mg/kg	(m-moles/kg)	
コントロール	—	(—)	3.0±0.16
本発明化合物	330	(1.2)	2.3±0.18(2)
	660	(2.4)	1.95±0.26(2)
公知化合物	200	(1.2)	2.7±0.18
	400	(2.4)	1.7±0.21(2)

(1) コントロール群と各化合物処置群との統計的有意差は、ウィルコックスンの順位と検定によ

り計算した。

(2) $P < 0.05$

本発明化合物では、 1.2 m-moles/kg および 2.4 m-moles/kg の投与量において統計的に有意な抗けいれん作用を示したのに対し、公知化合物では 2.4 m-moles/kg の投与量のときにのみ有意な抗けいれん作用を示すだけであった。

例4：副作用としての運動失調の検討

本発明による5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-苧草酸ナトリウム（以下、本発明化合物）と、公知のバルプロ酸ナトリウム（以下、公知化合物）との副作用を、運動失調に関して、ローターロード試験装置（夏目製作所）およびCDF₁系マウス（オス；6週令；平均体重25g）を用いて比較した。ローターロード試験においては、ローターの回転数を毎分4回とした。また、使用したローターの直径は3.2cmであった。

匹が死亡し、残りの8匹においては全て正向反射が消失した。また、投与してから60分経過後には、更に2匹（通算計4匹）が死亡し、2時間経過後までに10匹のうち5匹が死亡した。

一方、本発明化合物 1320 mg/kg （モル換算で 4.8 m-moles/kg となり、公知化合物の前記投与量 800 mg/kg に相当）を投与した場合には、投与してから30分経過後で10匹中2匹が1分間未満でローターから落下するだけであり、60分経過後でも、10匹中4匹が1分間以内に落下する極めて軽度の運動失調を示すだけであった。

本発明化合物および公知化合物が示す上記の運動失調について、定量的な評価を試みた。

以下に示すとおり、運動失調の程度を6段階で評価して点数を付け、それらの点数から各群の平均値を計算した。

点数0：2分間以上ローターに乗っていられる（運動失調なしの）マウス

点数1：ローターに乗っていられる時間が1分

試験に使用したマウスとしては、試験実施の前日に6回のトレーニングを行ない、再現性良く2分間以上ローターに乗っていることができるマウスだけをまず選び、更にそれらのマウスについて試験実施の当日に2回トレーニングを行ない、2回とも2分間以上ローターに乗ることができたものだけを選んだ。

本発明化合物および公知化合物をそれぞれ蒸留水に溶解した後、4時間絶食したマウスに経口投与した。蒸留水を同様に経口投与したものをコントロールとして、各薬剤と比較した。各群でマウス10匹を用いた。

最初に予備試験として、公知化合物 200 mg/kg および 400 mg/kg 、そして本発明化合物 330 mg/kg および 660 mg/kg を投与してローターロード試験を行なったが運動失調は認められなかった。

次に、公知化合物 800 mg/kg （ 4.8 m-moles/kg ）を投与したところ、投与してから30分経過後に、マウス10匹のうち2

間以上2分間未満の軽度の運動失調のマウス

点数2：ローターに乗っていられる時間が30秒間以上1分間未満のマウス

点数3：ローターに乗ることはできるが30秒間未満で落ちてしまうマウス

点数4：正向反射はあるが、ローターに乗ることができないマウス

点数5：正向反射がないマウス

投与してから1時間経過後の運動失調の発現状態を評価した。結果を次の第2表に示す。

第2表

供試化合物	投与量（経口） mg/kg (m-moles/kg)	運動失調の点数 ⁰⁾ (1時間後) 平均値±標準偏差
コントロール	— (—)	0.1 ± 0.1
公知化合物	800 (4.8)	4.5 ± 0.2 ⁽²⁾
本発明化合物	1320 (4.8)	1.2 ± 0.5

(1) コントロール群と各化合物処置群との統計的有意差は、ウイルコクソンの順位和検定により計算した。

(2) $P < 0.05$

以上のように、本発明化合物においては、公知化合物と比較して、運動失調の副作用が軽減していることが明らかである。

例5：製剤の調製

1 バイアル中に、例1で得られた5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウム500mgを含む、滅菌生理食塩水2mlに溶解させ、注射剤を調製した。

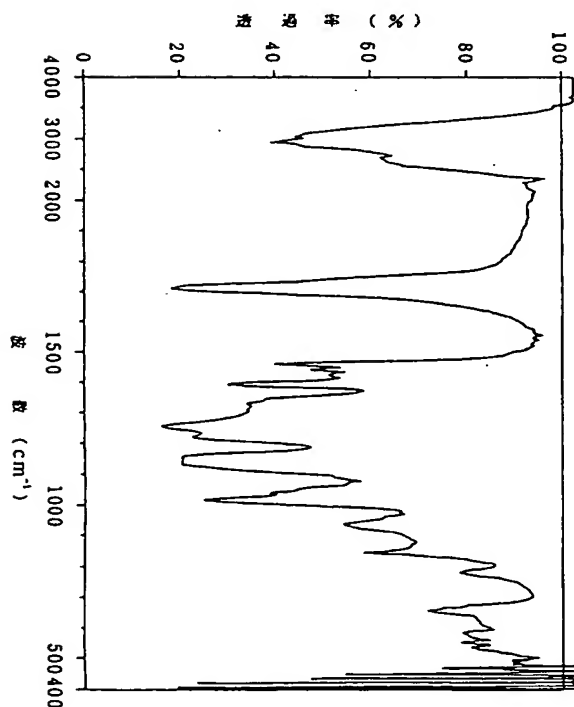
〔発明の効果〕

本発明による新規なフッ素化バルプロ酸または医薬上許容されるその塩は、従来公知のバルプロ酸ナトリウムにおける抗けいれん作用を維持しながら、しかも副作用を軽減することができ、有用な抗てんかん剤を提供することができる。

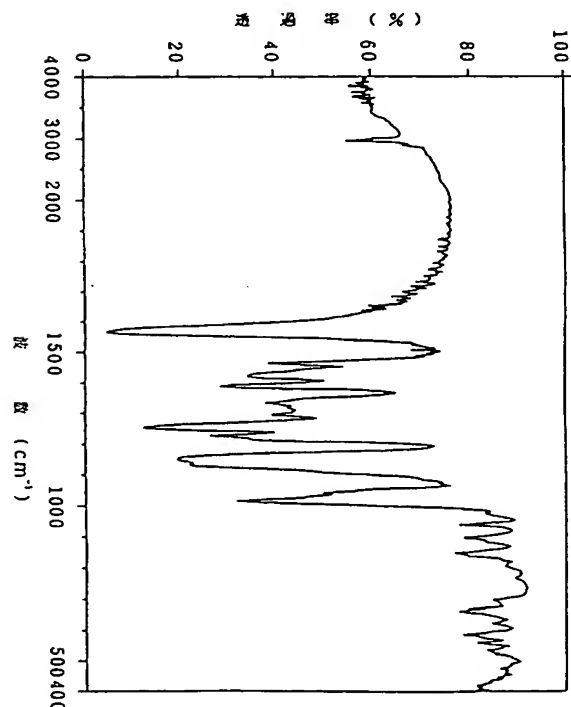
4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明による5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸の赤外スペクトル図である。

第2図は、本発明による5, 5, 5-トリフルオロ-2-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)-吉草酸ナトリウムの赤外スペクトル図である。



第 1 図



第 2 図

特許出願人 呉羽化学工業株式会社
特許出願代理人 弁理士 森田 憲一